

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 680 753 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 95106926.9

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/26, A61K 47/02**

(22) Anmeldetag: 08.05.95

(30) Priorität: 06.05.94 DE 4416003
06.05.94 DE 4416001

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.11.95 Patentblatt 95/45

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE ES FR GB IT

(71) Anmelder: Feinchemie GmbH Sebnitz
Höhenweg 9
D-01855 Sebnitz (DE)

(72) Erfinder: Böttcher, Horst,
Prof.Dr.rer.nat.habil.Dipl.Chem.
Ginsterstrasse 26
D-01196 Dresden (DE)
Erfinder: Kallies, Karl-Heinz, Obergeringenieur
Götzinger Strasse 17
D-01855 Sebnitz (DE)
Erfinder: Marx, Jörg, Dr.rer.nat.Dipl.Chem.
Wasserstadt 36
D-06844 Dessau (DE)

(54) **Metalloxidkomposit mit steuerbarer Wirkstoffabgabe.**

(57) Die Erfindung betrifft Komposite bestehend aus einer Metalloxidmatrix und mindestens einer darin aufgenommenen homogen, molekular-dispers und nicht-kristallin verteilten Komponente, Verfahren zu deren Herstellung sowie Verwendungsmöglichkeiten der Komposite.

Die inkorporierte Komponente kann durch einen Wirkstoff und gegebenenfalls einen oder mehrere Steuerstoffe gebildet werden.

Als Wirkstoffe finden flüssige oder feste Substanzen pflanzlichen oder organischen Ursprungs, die in lebenden Organismen eine biologische Wirkung hervorrufen, Verwendung.

Die Einbringung der Wirkstoffe in die Siliciumdioxid-Matrix erfolgt durch Sol-Gel-Technik.

Als Steuerstoffe dienen niedermolekulare wasserlösliche Stoffe, polyionische Verbindungen, mikroporöse Füllstoffe sowie hochsiedende Lösungsmittel.

Die Freisetzung von organischen Flüssigkeiten oder Ölen aus der Matrix kann entweder durch Penetrierungsmittel oder durch gezielte Temperaturerhöhung gesteuert werden.

Die erfindungsgemäßen Komposite finden Verwendung für die Herstellung von Arzneimittelnzubereitungen, Kosmetika, Mitteln zur Körperpflege, bakteriostatischen und bakteriziden Mitteln, Insektiziden und Pestiziden.

EP 0 680 753 A2

Die Erfindung betrifft Komposite bestehend aus Metalloxid und mindestens einer darin aufgenommenen Komponente.

Die Erfindung betrifft insbesondere Komposite zur steuerbaren Wirkstoff-Freisetzung, die eine Siliciumdioxid-Matrix, in der das SiO_2 anteilig durch Al_2O_3 oder MgO ersetzt sein kann, mindestens einen darin inkorporierten Wirkstoff und gegebenenfalls einen oder mehrere Steuerstoffe enthalten, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von insbesondere Arzneimittelzubereitungen.

Die Erfindung betrifft ferner insbesondere Pulver und Filme aus Metalloxiden, die mindestens eine inkorporierte organische Flüssigkeiten oder Öle enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, Kosmetika, Mittel zur Körperpflege, bakteriostatischen und bakteriziden Mitteln, Insektiziden und Pestiziden.

Die Erfindung kann insbesondere überall dort angewendet werden, wo die langsame Freisetzung einer Flüssigkeit oder eines Öls in das umgebende Medium oder der Schutz vor Verflüchtigung und Wechselwirkungen mit dem umgebenden Medium erforderlich sind.

Es ist bekannt, daß zur Verbesserung der mechanischen und chemischen Stabilität sowie zur Steuerung der Freisetzung pharmazeutische Wirkstoffe mit Hilfsstoffen gemischt oder überzogen werden. Im allgemeinen werden hierfür Gemische unterschiedlicher organischer Hilfsstoffe wie z.B. Kohlenhydrat-Abkömmlinge und/oder quellfähige hochpolymere Substanzen wie Gelatine oder Cellulose-Derivate verwendet. Ihre Nachteile bestehen besonders im Falle von Depotformen in einer stark milieu-abhängigen und darum schwierig zu beherrschenden Wirkstoff-Freisetzung im Magen-Darm-Trakt, wodurch die exakte Dosierung problematisch ist.

Weitere Probleme beim Einsatz organischer Hilfsstoffe ergeben sich u.a. aus deren unterschiedlicher Verträglichkeit beim Anwender sowie der Tatsache, daß optimale Eigenschaften nur durch Substanzgemische zu erreichen sind, die aufwendige Entwicklungsverfahren und Anwendungstests erfordern.

Zur Vermeidung der obengenannten Mängel gibt es seit einiger Zeit Bemühungen, anorganische Stoffe als Wirkstoff-Matrix zu nutzen. Unter den in Frage kommenden Stoffen nimmt Siliciumdioxid eine Sonderstellung ein; es ist billig, leicht zugänglich, nicht toxisch und stabil gegenüber Körperflüssigkeiten. Bei der Beladung des Siliciumdioxids mit Wirkstoff ergeben sich aber eine Reihe von Schwierigkeiten.

Geht man bereits von festen Siliciumdioxid-Teilchen aus und läßt den Wirkstoff an der Oberfläche der SiO_2 -Partikel adsorbieren, z.B. durch Verwendung von feinem SiO_2 -Pulver (JP 04159222A), kolloidalem SiO_2 (EP 487335-A1), mikroporösem Silicagel (EP 336014A) oder porösen Glasparkeln (GB 2146531A) bzw. durch Verwendung von stabilisierten SiO_2 -Dispersionen, stabilisiert durch polymere Säuren (EP 294206A), stabilisiert durch positiv geladene Detergenzien oder kationische Polymere (EP 478326A), ergeben sich aufgrund der herstellungsbedingt schwankenden Partikeloberfläche Probleme bei der reproduzierbaren Beladung der SiO_2 -Partikel mit dem Wirkstoff. Außerdem sind die Möglichkeiten zur Herstellung hoher Wirkstoff- SiO_2 -Verhältnisse begrenzt und die Möglichkeiten zur Einflußnahme auf die Wirkstoff-Freisetzung gering.

Eine günstigere alternative Variante besteht darin, lösliche SiO_2 -Precursoren zum Einbau von Wirkstoffen zu nutzen. Als Precursoren werden Kieselsäure (DT 2030501, DT 2742912) bzw. Polyalkoxysiloxane und anschließende hydrolytische Polykondensation (DT 2642032) vorgeschlagen. Beide Varianten haben den Nachteil, daß sie nur auf eng begrenzte Wirkstoffklassen anwendbar sind und darum vorzugsweise für die Beschichtung von Wirkstoffen (Überzüge) genutzt werden. Im Falle des Einsatzes der alkalilöslichen Kieselsäure ist die Löslichkeit und die Stabilität des Wirkstoffs in verdünnten Alkali erforderlich. Die Anwendung von Polyalkoxysilanen erfordert die Verwendung hydrolysestabiler Wirkstoffe. Außerdem ist die Abwesenheit von Hydroxyl- und Aminogruppen erforderlich, um gegebenenfalls eine chemische Modifizierung des Wirkstoffstoffs zu verhindern. Diese Bedingungen erfüllen nur wenige pharmakologisch interessante Verbindungen.

Neue Möglichkeiten zur Einbringung von organischen Substanzen in eine Metalloxid-Matrix bietet die Sol-Gel-Technik. Dazu wird im EP 0439318 A2 ein Verfahren beschrieben, in dem Metallalkoxide in Gegenwart einer organischen Substanz hydrolysiert und polykondensiert werden, um dotierte Gläser für chemische Wechselwirkungen zu erhalten. Das Verfahren führt im Falle bioaktiver Wirkstoffe wie Enzymen zu starken Aktivitätsverlusten, da der Wirkstoff starr in der SiO_2 -Matrix eingeschlossen ist; z.B. erfordern mit Glucoseoxidase beladenen Xerogel-Sensoren zur Glucosebestimmung inakzeptable Reaktionszeiten von 12 Min. (S. Braun et al., J. Non-Cryst. Solids 147/48 (1992) 739).

Erste Möglichkeiten zur Verbesserung der Reaktivität enzymbeladener Sol-Gel-Schichten durch den Einsatz von Penetrationsmitteln wurden in der deutschen Patentanmeldung P 4308146.0 (13.03.93) beschrieben. Während in der genannten Anmeldung Möglichkeiten zur Reaktivitätsverbesserung in der Schicht beschrieben wurden, müssen zur Nutzung von in Metalloxiden verkapselten pharmazeutischen Wirkstoffen in unterschiedlichen Arzneiformen Möglichkeiten gefunden werden, das Diffusionsverhalten des

Wirkstoffs gezielt zu modifizieren. Derartige Möglichkeiten waren bislang nicht bekannt.

Es ist ferner bekannt, daß zahlreiche organische Flüssigkeiten oder leichtflüchtige Feststoffe für ihre Nutzung als pharmazeutische Wirkstoffe, Pestizide, Bakterizide, Sprengstoffe, Duftstoffe usw. in eine feste Form gebracht werden müssen, um eine der Anwendung angepaßte Handhabung zu sichern und eine ungesteuerte Verflüchtigung zu vermeiden.

Aus ökonomischen und ökologischen Gründen wird hierbei die Verwendung anorganischer Trägermaterialien, insbesondere von Metalloxiden, angestrebt. Hierfür wird meist die Adsorption von Flüssigkeiten an porösen Oberflächen genutzt. Allerdings weist die Methode, die z.B. im EP 143221 beschrieben wird, für zahlreiche Anwendungen einen großen Nachteil auf, indem die Flüssigkeiten in offenen Systemen sich allmählich wieder verflüchtigen, da sie nur physikalisch an der Feststoff-Oberfläche adsorbiert sind. Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß die adsorbierten Substanzen ungeschützt dem Angriff von Atmosphären ausgesetzt sind und damit durch Oxidation oder Hydrolyse verändert werden können.

Es wurde darum intensiv nach Verkapselungsmöglichkeiten gesucht, die eine unerwünschte Verflüchtigung verhindern und eine Langzeitstabilität der Materialien sichern. Hierzu gibt es Vorschläge, die an einem Metalloxid-Pulver adsorbierten nichtwäßrigen Flüssigkeiten nachträglich mit einem filmbildenden Polymer wie Gelatine (NL 7214978, US 630928) zu verkapseln. Eine derartige mehrstufige Methode ist technologisch sehr kompliziert und erlaubt nur in beschränktem Maße eine kontrollierte Wiederfreisetzung der Flüssigkeit, da eine gleichmäßige Verkapselung der mit Flüssigkeit beladenen Metalloxidpartikel schwierig ist und Desorptionsprozesse durch Wechselwirkungen sowohl mit dem Polymer als auch mit dem Lösungsmittel während der nachträglichen Polymerumhüllung ablaufen können.

Eine universelle Methode zur Einkapselung von Flüssigkeiten in Metalloxide, die technologisch einfach und reproduzierbar ist, eine hohe Langzeitstabilität der inkorporierten Flüssigkeiten gewährleistet und ggf. die Steuerung der Freisetzung aus der Matrix gestattet, steht derzeit nicht zur Verfügung.

Es bestand also die Aufgabe, neue, verbesserte Möglichkeiten zur Inkorporation von Wirkstoffen in eine Metalloxid-Matrix zu finden, die mit einfachen und wenigen Hilfsmitteln realisierbar ist, und Verwendungen für derartige Komposite anzugeben.

Diese Aufgabe wird durch das Komposit mit den Merkmalen des Anspruchs 1 und durch Verfahren mit den Merkmalen gemäß einem der Ansprüche 16, 19 oder 20 sowie durch die in den Ansprüchen 21 und 22 angegebenen Verwendungen gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Es bestand insbesondere die Aufgabe, neue Möglichkeiten zur Inkorporation von Wirkstoffen in eine Siliciumdioxid-Matrix zu finden, die mit einfachen und wenigen Hilfsmitteln realisierbar sind, und eine gezielte Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung gestatten.

Überraschenderweise konnte dieser Aspekt mit einfachen Mitteln erfindungsgemäß dadurch gelöst werden, daß die Wirkstoffe in neuartiger Weise in Gegenwart eines oder mehrerer Steuerstoffe in eine modifizierte Siliciumdioxid-Matrix inkorporiert werden, wodurch Wirkstoff-Siliciumdioxid-Komposite mit steuerbarer Wirkstoff-Freisetzung erhalten werden.

Es bestand ferner die Aufgabe insbesondere darin, neue Möglichkeiten zur Inkorporation von Flüssigkeiten und Ölen in Metalloxidmatrizen zu finden, die mit einfachen und wenigen Hilfsmitteln realisierbar sind, eine hohe Stabilität der inkorporierten Flüssigkeiten und Öle gewährleisten, und ggf. die steuerbare Freisetzung der Flüssigkeiten und Öle aus der Metalloxidmatrix gestatten.

Überraschenderweise konnte dieser Aspekt mit einfachen Mitteln erfindungsgemäß dadurch gelöst werden, daß die organischen Flüssigkeiten und Öle durch einen Sol-Gel-Prozeß in die Metalloxide inkorporiert werden.

Es zeigte sich, daß unerwarteterweise organische Flüssigkeiten und Öle nach diesem Verfahren bis zu hohen Gewichtsanteilen in die Metalloxidmatrix eingebaut werden und dabei stabile, nichtklebrige Produkte (Pulver, Filmschichten) resultieren, die die organischen Flüssigkeiten und Öle in eingekapselter Form enthalten.

Im folgenden werden Ausführungsformen der Erfindung anhand von zwei Ausführungsbeispielen erläutert.

Ausführungsbeispiel 1

Gegenstand der Erfindung sind gemäß einer Ausführungsform Komposite zur steuerbaren Wirkstoff-Freisetzung, die eine Siliciumdioxid-Matrix, in der das SiO_2 anteilig durch Al_2O_3 oder MgO ersetzt sein kann, mindestens einen darin inkorporierten Wirkstoff und gegebenenfalls einen oder mehrere Steuerstoffe enthalten.

Die Herstellung der Komposite ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ggf. in Gegenwart eines Steuerstoffes in einem wäßrig-organischen SiO_2 -Sol gelöst oder dispergiert wird und direkt oder nach Gelierung durch Lösungsmittelentfernung in ein Wirkstoff-Komposit überführt wird. Dadurch wird der Wirkstoff homogen und im Falle gelöster Wirkstoffe nichtkristallin und weitgehend molekular-dispers in die SiO_2 -Matrix inkorporiert. Die Wahl der Herstellungsbedingungen (z.B. SiO_2 /Wirkstoff-Verhältnis) und der Zusatz von geeigneten Steuerstoffen beeinflussen entscheidend das Quell- und Diffusionsverhalten der SiO_2 -Matrix und ermöglichen so die gezielte Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung.

Die so hergestellten Komposit-Zubereitungen weisen eine Reihe von Vorteilen auf. Sie sind einfach herstellbar und ermöglichen eine steuerbare Wirkstoff-Freisetzung. Zur Herstellung werden keine komplizierten Apparate und Technologien benötigt. Die Technologie ist auf eine große Anzahl von Wirkstoffen anwendbar, da es praktisch keine Löslichkeitsrestriktionen gibt.

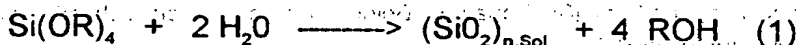
Die Komposit-Herstellung erfolgt in neutralen Lösungen bei moderaten Temperaturen (unter 50°C), und darum können auch sehr hydrolyse- oder temperaturempfindliche Wirkstoffe verwendet werden. Es können Komposite mit beliebigen Wirkstoffanteilen erzeugt werden.

Die Komposit-Zubereitungen enthalten mit Ausnahme der nicht toxischen Steuerstoffe keine anderen Hilfsstoffe, dadurch wird eine ausgezeichnete Verträglichkeit erreicht. Die Wirkstoff-Liberation ist durch die Technologie und den Zusatz von Steuerstoffen in weiten Grenzen regelbar, und es können sehr unterschiedliche Freisetzungsvläufe erzielt werden. Die erhaltenen Zubereitungen können problemlos zu Arzneiformen weiterverarbeitet werden, sofern sie nicht schon allein eine Arzneiform darstellen.

Die erfindungsgemäßen Komposite können in Abhängigkeit vom gewünschten Freisetzungsverhalten in vielfältiger Weise modifiziert werden.

Als Ausgangsmaterial dient ein Siliciumdioxid-Sol in einem wäßrig-organischen Lösungsmittel, welches in bekannter Weise (vgl. C.J.Brinker, G.W.Scherer, Sol-Gel Science, Academic Press Inc., San Diego 1990) durch sauer oder basisch katalysierte Hydrolyse eines Tetraalkoxysilans erhalten wird; der organische Rest R kann dabei nahezu beliebig gewählt werden.

(Kat)



Bestimmte ökonomische Vorteile bietet die Hydrolyse kommerzieller teilhydrolysierter Tetraalkoxysilane (Polyalkoxysilane). Die durch Säuren oder Basen katalysierte Hydrolyse wird vorrangig bei Raumtemperatur in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel durchgeführt und kann entsprechend der Löslichkeit des Wirkstoffs variiert werden, z.B. ist es im Falle wasserunlöslicher Wirkstoffe günstig, ein wasserarmes oder weitgehend wasserfreies SiO_2 -Sol und aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Dioxan, Dimethylformamid oder höhersiedende Alkohole wie Methoxypropanol, Ethylglykol zu verwenden, damit bei der Lösungsmittelentfernung das Wasser gleichzeitig oder vor dem organischen Lösungsmittel entfernt wird. Diese neuartige Verfahrensweise (wasserarmes Sol, höher siedendes, organisches Lösungsmittel) ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, daß wasserunlösliche Wirkstoffe tatsächlich nichtkristallin in die SiO_2 -Matrix eingebaut werden.

Beispielsweise zeigen Carbamazepin/ SiO_2 -Komposite, die unter Verwendung eines SiO_2 -Sols in Ethylglykol-Wasser hergestellt wurden, im Röntgendiffraktogramm der trockenen Substanz nur den für amorphe Substanzen typischen erhöhten Untergrund; dagegen wurden bei Verwendung von SiO_2 -Solen in Ethanol-Wasser deutliche Interferenzen von Carbamazepin-Kristalliten beobachtet. Allerdings kann man auch SiO_2 -Sole in Ethanol-Wasser zur Verkapselung wasserunlöslicher Wirkstoffe nutzen, wenn man diesen höhersiedende Substanzen (Kp. über 100°C) zumischt oder die Trocknung des wirkstoffhaltigen SiO_2 -Sols so schnell durchführt (z.B. Sprühtrocknung), daß man Entmischungen während der Lösungsmittelentfernung verhindert. Die durch Sprühtrocknung erhaltenen Carbamazepin- SiO_2 -Komposite bestanden aus ca. $20 \mu\text{m}$ großen kugelförmigen Partikeln, deren Röntgendiffraktogramm wiederum nur den für amorphe Substanzen typischen erhöhten Untergrund zeigte.

Der SiO_2 -Gehalt im Sol liegt üblicherweise in einem Bereich zwischen 1-30 Gew.-% SiO_2 und wird vorrangig von ökonomischen Faktoren beeinflusst.

Auch die Verwendung gemischter Metalloxide, z.B. $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ oder SiO_2/MgO ist problemlos möglich, wenn man vor der Hydrolyse die entsprechenden Metallalkoholate im gewünschten molaren Verhältnis zum Tetraalkoxysilan zumischt.

Die Hydrolyse kann durch verdünnte Mineralsäuren, z.B. 0,01 M Salzsäure, organische Säuren wie reine oder verdünnte Essigsäure, oder durch basische Substanzen wie wäßriger oder gasförmiger Ammoniak bzw. verdünnte Natronlauge oder Sodalösung katalysiert werden. In einigen speziellen Fällen kann die Hydrolyse mit den Hydrochloriden schwach basischer Wirkstoffbasen katalysiert werden.

Die Einbringung des Wirkstoffs in die SiO_2 -Matrix geschieht durch Mischen des gelösten Wirkstoffs mit dem SiO_2 -Sol oder durch Lösen des festen Wirkstoffs im Sol. Im Falle sehr schwer löslicher Wirkstoffe ist auch die Dispergierung in einem Homogenisator möglich. Das Gewichtsverhältnis Wirkstoff : SiO_2 liegt im allgemeinen bei 0,05... 1 : 1, bei speziell zu dosierenden Wirkstoffen kann dieses Verhältnis problemlos unter- oder überschritten werden.

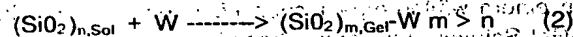
Die erfindungsgemäßen Komposite können in Abhängigkeit vom erwünschten Freisetungsverhalten in verschiedener Weise abgewandelt werden. Hierbei wurden drei wesentlichen Einflußparameter auf das Freisetungsverhalten beobachtet:

(a) Wirkstoff- SiO_2 -Verhältnis

Erwartungsgemäß sinkt die Freisetzungsrates mit sinkendem Wirkstoff- SiO_2 -Verhältnis (vgl. Bild 1).

(b) Kondensationsbedingungen

Es besteht die Möglichkeit, durch pH-Änderung oder Erwärmen das mit Wirkstoffen (W) beladene SiO_2 -Sol zu einem Gel zu kondensieren:



Im Falle der pH-Änderung führt die Einstellung des sauer oder basisch katalysierten SiO_2 -Sols auf den Neutralpunkt (pH 7) in kurzer Zeit zur Erstarrung infolge Gelbildung. Das Gel enthält den Wirkstoff in homogener Verteilung. Durch Entfernung der Lösungsmittel aus dem Gel mit Hilfe üblicher Trockenverfahren erhält man pulverförmige Wirkstoff- SiO_2 -Komposite (Gel-Variante). In einer anderen Variante werden die Lösungsmittel der schwach sauren oder alkalischen, mit Wirkstoff beladene Sollösung direkt durch Destillation oder Sprühtrocknung entfernt (Sol-Variante). Beide Varianten lassen sich mit Erfolg zum Einbau des Wirkstoffs in die SiO_2 -Matrix nutzen.

In den von uns untersuchten Beispielen führte die Variante Gelbildung/Trocknung stets zu einer wirksameren Wirkstoffverkapselung und einer langsameren Freisetzung als bei der direkten Trocknung des Sols (vgl. Bild 3). Allerdings wird in beiden Varianten das Freisetungsverhalten zusätzlich durch die Art und die Bedingungen der Trocknung in reproduzierbarer Weise beeinflusst. Allgemein wurde beobachtet, daß eine Erhöhung der Trocknungstemperaturen oder eine thermische Nachbehandlung des Wirkstoff-Komposits die Wirkstoff-Freisetzung verlangsamt.

(c) Zusatz von Steuerstoffen

Eine besonders wirksame Steuerung des Freisetungsverhaltens erreicht man durch den Zusatz von Steuerstoffen zur SiO_2 -Sol-Wirkstoff-Lösung in Gewichtsanteilen von 1...50 % bezogen auf SiO_2 . Überraschend wurde beobachtet, daß eine veränderte Wirkstoff-Freisetzung aus der starren SiO_2 -Matrix durch Stoffe erreicht werden kann, die durch Herauslösen, Quellung oder Diffusionshemmung die Permeabilität der Matrix modifizieren.

Es wurde gefunden, daß für diesen Zweck 4 Arten von Steuerstoffen geeignet sind:

(1) niedermolekulare, wasserlösliche Stoffe wie Saccharid-Derivate, z. B. Glucose, Lactose, Sorbit, Mannit oder Saccharose, Salze oder Amide organischer Säuren, z.B. Salze der Benzoesäure oder Sorbinsäure, Amide wie o-Benzoesäuresulfimid (Saccharin), Acetamid oder Harnstoff sowie Ammoniumsalze wie Ammoniumsulfat oder Tetraalkyl-ammoniumchloride.

Derartige Steuerstoffe beschleunigen die Freisetzung aus der Matrix, da sie durch teilweises Herauslösen aus der Matrix deren Permeabilität erhöhen.

(2) polyanionische Verbindungen wie die Salze von Polystyren-sulfosäure, Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Dextransulfat oder Cellulosesulfat bzw. polykationische Verbindungen wie Polydimethyldiallyl-ammoniumchlorid (PDMDAAC).

Die Steuerstoffe können die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Matrix beschleunigen, indem sie deren Quelleigenschaften erhöhen. In speziellen Fällen ist aber auch eine Herabsetzung der Freisetzungsrates möglich, wenn die Wirkstoffe z.B. durch salzartige Wechselwirkungen in der Matrix fixiert

werden (z.B. Polyacrylsäure/Trimipramin-Base, Bild 6).

(3) mikroporöse Füllstoffe wie feste oder dispergierte Aerosile.

Diese Steuerstoffe verbessern die Freisetzung, indem die Permeabilität der Matrix erhöht wird ("Dochtwirkung").

(4) hochsiedende Lösungsmittel wie Phthalsäureester, Glycerinether oder Paraffinöl, in denen der Wirkstoff gut löslich ist.

Es wurde überraschend gefunden, daß auch hochsiedende Flüssigkeiten und Öle als Steuerstoffe in die Matrix eingebaut werden können. Die erhaltenen Wirkstoff-Granulate sind nicht klebrig, sondern trocken und rieselfähig. Durch Zusatz von hochsiedenden Flüssigkeiten kann man die Wirkstoff-Freisetzung extrem verzögern oder beschleunigen in Abhängigkeit von den Löslichkeitsverhältnissen des Wirkstoffs in der hochsiedenden Flüssigkeit und dem umgebenden Medium.

Beispielsweise kann das öllösliche Vitamin K₃ (Beispiel 1.6, Bild 7) unter Zusatz von Dibutylphthlat (DBP) oder Paraffinöl AB (Paraf) in die Metalloxid-Matrix eingebracht werden. In dem Freisetzungsmedium 50%-n-Propanol ist DBP teilweise löslich, das führt zu einer starken Beschleunigung der Freisetzung, da DBP für den Wirkstoff gewissermaßen als Transportmittel aus der Matrix wirkt. Paraffinöle sind dagegen in wäßrigen Alkoholen kaum löslich, darum ist die Wirkstoff-Freisetzung stark verzögert, denn das Bestreben des öllöslichen Wirkstoffs in die wäßrig-alkoholische Phase zu diffundieren ist gering.

Wie aus den Beispielen ersichtlich ist (vgl. Bild 2 und 4), kann in Abhängigkeit von Art und Konzentration des zugesetzten Steuerstoffs die Wirkstoff-Freisetzung stark beschleunigt oder verlangsamt werden.

Durch Variation von Art und Konzentration der Steuerstoffe ist es durch wenige orientierende Versuche möglich, für einen speziellen Wirkstoff die Kompositzusammensetzung zu ermitteln, die unter den verwendeten Konzentrationsverhältnissen und Kondensationsbedingungen das erwünschte Freigabeverhalten zeigt. Vorteilhaft ist hierbei die über einen weiten Zeitbereich kontinuierliche Wirkstoff-Freisetzung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Wirkstoff-Komposite können in verschiedener Weise genutzt werden. Besonders vorteilhaft ist die Anwendung als pharmazeutische Zubereitung mit steuerbarer Wirkstoff-Freisetzung. Hierzu können die Composite direkt als Pulver, Granulat oder Tablette sowie in verkapselter, dragierter oder überzogener Form appliziert werden. Wie die Beispiele zeigen, gibt es hinsichtlich des Wirkstoffs keine erkennbaren Restriktionen, z.B. können neutrale, saure, basische, wasserlösliche oder wasserunlösliche Wirkstoffe verwendet werden, wie z.B. Alprazolam, Carbamazepin, Clonidin, Detajmumbitartrat, Diclofenac, Diazepam, Glibenclamid, Medazepam, Metoclopramid, Nifedipin, Pentoxifyllin, Prazosin, Talinolol, Verapamil.

Das Verfahren gestattet auch, flüssige hochsiedende Wirkstoffe zu verkapseln. Das bietet zum Beispiel den Vorteil, anstelle von Hydrochloriden flüssige oder niedrigschmelzende Wirkstoff-Basen (z.B. die flüssige Clomipramin-Base oder die niedrig schmelzende Trimipramin-Base) in der SiO₂-Matrix zu verkapseln oder durch den Zusatz hochsiedender Hilfsstoffe wie Phthalsäureester, Glycerinether oder Paraffinöl das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs zu modifizieren. In gleicher Weise können auch fettlösliche oder ölige Vitamine wie Vitamin K₃, Vitamin A oder Vitamin E oder deren Gemische in die SiO₂-Matrix eingebracht werden.

Analog zu den pharmazeutischen Wirkstoffen können auch Wirkstoffe in die SiO₂-Matrix inkorporiert werden, wie sie in kosmetischen Zubereitungen, zur Schädlingsbekämpfung oder zum Pflanzenschutz verwendet werden, sofern eine modifizierte Wirkstoff-Freisetzung wünschenswert ist.

Aus der Fülle der Herstellungsvarianten sind einige in den folgenden Beispielen näher beschrieben.

Beispiel 1.1:

(a) Allgemeine Herstellung eines reinen SiO₂-Sols (Sol A)

50 ml Tetraethoxysilan, 200 ml Ethanol (Ethylglykol oder Dioxan) und 100 ml 0,01 N HCl wurden 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt.

(Zur Anpassung an die Löslichkeit des Wirkstoffs können Art und Konzentrationsverhältnis des organischen Lösungsmittels in weiten Grenzen geändert werden. Außerdem können kommerzielle Teilhydrolysate (z.B. Polykieselsäureester Dynasil 40, Dynasil 220/Hüls AG) anstelle des Tetraethoxysilans eingesetzt werden.)

(b) Herstellung eines SiO₂-Al₂O₃-Sols (Sol B)

10 g Tetraethoxysilan und 2 g Aluminium-triisopropylat werden in 50 ml Ethylenglykolmonomethylether gelöst. Unter Rühren werden 5 ml 5 % wäßrige Ammoniak-Lösung zugetropft. Nach zwölf Stunden wird die klare Lösung zur Wirkstoff-Verkapselung eingesetzt.

(c) Herstellung eines SiO₂-MgO-Sols (Sol C)

12,7 g Tetraethoxysilan und 0,7 g Magnesiummetholat werden in 120 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren

werden 5 ml 5 % wäßrige Ammoniak-Lösung zugetropft. Nach zwölf Stunden wird von etwas weißem Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Wirkstoff-Verkapslung eingesetzt.

Beispiel 1.2:

Carbamazepin-SiO₂-Komposite

Jeweils 1 g des Wirkstoffs Carbamazepin wurden durch leichtes Erwärmen in der entsprechenden Menge Sol gelöst und durch Zugabe weniger Tropfen 10%iger Natriumcarbonat-Lösung oder 5% iger Ammoniaklösung bis zum Erreichen des pH-Wertes 7 zum Gelieren gebracht. Das Gel wurde 3 Std. an der Luft und 12 Std. bei 80 °C im Trockenschrank getrocknet (Gel-Variante).

Eine andere Variante besteht darin, die Wirkstoff-Sol-Lösung im Rotationsverdampfer auf dem Wasserbad (80 °C) zur Trocknung zu bringen (Sol-Variante).

Die erhaltenen Granulate wurden röntgendiffraktometrisch untersucht und die Freisetzungskinetik des Carbamazepins in 1 % wäßriger Dodecylsulfatlösung in einer geeigneten Freisetzungsschale spektrophotometrisch bestimmt und mit der Kinetik des kommerziellen Retardpräparates sowie der des reinen Wirkstoffs verglichen; vgl. Bild 1.2.

Tabelle 1.1

| Rezepturen zur Herstellung unterschiedlicher Carbamazepin-SiO ₂ -Komposite (bezogen auf 1 g des Wirkstoffs Carbamazepin) | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|----------------------------|---------------------|----------|
| Nr. | ml Sol A | Lösungsmittel | Wirkstoff:SiO ₂ | Zusatz | Variante |
| C1 | 25 | Ethanol | 1:1 | | Gel |
| C2 | 50 | Dioxan | 1:2 | | Gel |
| C3 | 100 | Ethylglyköl | 1:4 | | Gel |
| C4 | 100 | " | 1:4 | 1,0 g Sorbit | Gel |
| C5 | 100 | " | 1:4 | 3 ml PDMDAAC(40%) | Gel |
| C6 | 100 | " | 1:4 | 2 g Dibutylphthalat | Gel |

Beispiel 1.3:

Nifedipin-SiO₂-Komposite

Einbringen des Wirkstoffs Nifedipin in die SiO₂-Matrix

Die Verfahrensweise ist analog Beispiel 1.1. Die Freisetzungskinetik der Granulate erfolgt in einer geeigneten Freisetzungsschale in 50 %iger Essigsäure. Die Ergebnisse werden mit der Freisetzungskinetik des reinen Wirkstoffs sowie der kommerziellen Retardform verglichen; vgl. Bild 3.4.

Die Resultate korrelieren mit den Freisetzungsergebnissen, die in Wasser/Ethanol (7 : 1) in einer Paddle-Apparatur (DAB 10) sowie in 0,1 N-Salzsäure in einer Durchflußzelle Typ A (DAB 10) erzielt werden.

Tabelle 1.2

| Rezepturen zur Herstellung unterschiedlicher Nifedipin-SiO ₂ -Komposite (bezogen auf 1 g des Wirkstoffs Nifedipin) | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|----------------------------|----------------------------------------|----------|
| Nr. | ml Sol A | Lösungsmittel | Wirkstoff:SiO ₂ | Zusatz | Variante |
| N1 | 125 | Ethanol | 1:5 | | Gel |
| N2 | 125 | Ethylglyköl | 1:5 | | Gel |
| N3 | 125 | Ethanol | 1:5 | | Sol |
| N4 | 125 | Ethylglyköl | 1:5 | | Sol |
| N5 | 250 | Ethanol | 1:10 | | Gel |
| N6 | 250 | " | 1:10 | 2g Saccharin-Na | Gel |
| N7 | 250 | " | 1:10 | 2g Na-Polystyren-sulfonat/Aldrich | Gel |
| N8 | 250 | " | 1:10 | 6 ml Aerosil-Dispersion K330 (Degussa) | Gel |
| N9 | 100 | Ethylglyköl | 1:4 | 2g Dibutyl-phthalat | Gel |

Beispiel 1.4:**Diclofenac-SiO₂-Komposit**

1g Diclofenac und 0,2 g Ammoniumsulfat werden in 125 ml SiO₂-Sol (in Wasser/Ethylglyköl) unter Erwärmen gelöst; nach wenigen Minuten tritt Gelierung ein. Das Gel wird 3 Std. an der Luft und 12 Stunden bei 80° getrocknet. Die Freisetzungskinetik (vgl. Bild 5) wurde in 1 % wäßriger Dodecylsulfat-Lösung bestimmt.

Beispiel 1.5:**Wirkstoffbasen-SiO₂-Komposite**

(a) 1g der flüssigen Wirkstoff-Base Clomipramin bzw. 1 g des niedrig schmelzenden Trimipramin werden in 62,5 ml SiO₂-Sol (in Wasser/Ethylglyköl) und 0,2 g Glycerinmonohexylether gelöst. Beim Erwärmen tritt nach kurzer Zeit Gel-Bildung ein. Die Gele wurden 3 Std. an der Luft und 12 Std. bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Freisetzungskinetik der Wirkstoffe (vgl. Bild 6) wurde in 0,1n Salzsäure bestimmt und mit der von reinem Trimipramin verglichen (Kurven C1, T1 in Bild 6).

(b) 0,24 g Clomipramin und 0,24 g Dibutylphthalat werden in 20 ml Sol B unter leichtem Erwärmen gelöst. Die klare Lösung geliert beim Erstarren über Nacht. Das Gel wird drei Stunden an der Luft und zwölf Stunden im Trockenschrank bei ca. 60°C getrocknet (Freisetzungskurve C2 in Bild 6).

(c) 0,3 g Trimipramin werden in 50 ml Sol C gelöst und 3 ml einer 10 % wäßrigen Lösung von Polyacrylsäure 20 000 (Na-Salz; Fluka) zugesetzt. Die Weiterverarbeitung erfolgt analog (b); die Freisetzungskurve T2 des Komposits ist in Bild 6 zu sehen.

Beispiel 1.6:**Vitamin K₃-Komposite**

(a) 0,24 g Vitamin K₃ (Menadion, Merck) und 0,24 g Dibutylphthalat werden in 20 ml Sol B unter leichtem Erwärmen gelöst. Die klare Lösung geliert über Nacht. Das Gel wird drei Stunden an der Luft und drei Stunden im Trockenschrank unter Lichtausschluß getrocknet.

Die Bestimmung der Wirkstoff-Freisetzung erfolgte in n-Propanol/Wasser (50/50), vgl. Kurve V1 in Bild 7.

(b) 0,3 g Vitamin K₃ und 0,3 g Paraffinöl werden unter Erwärmen in 5 ml Methylglyköl gelöst und dieses mit 50 ml Sol C gemischt. Die Weiterverarbeitung erfolgt analog (a); die Freisetzungskurve V2 des Wirkstoff-Komposits ist in Bild 7 zu sehen.

Ausführungsbeispiel 2

Zur Herstellung von Pulvern oder Filmschichten wird eine zu inkorporierende Flüssigkeit in einem organisch-wässrigen Metalloxid-Sol gelöst, das man durch saure oder alkalische Hydrolyse von Metallalkoxiden (vorzugsweise von Silicium-, Aluminium- oder Titanalkoxiden oder deren Gemische) in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in bekannter Weise erhält, vgl. C.J.Brinker, G.W.Scherer: Sol-Gel-Science, Academic Press, Inc., San Diego, 1990.

In speziellen Fällen können auch Sole verwendet werden, die aus Metalloxiden und alkylierten Metalloxiden bestehen (und z.B. durch gemeinsame Hydrolyse von Tetraalkoxysilanen und Trialkoxyalkylsilanen gebildet werden.) Die einzukapselnden Flüssigkeiten können dabei vor, während oder nach der Herstellung des Metalloxid-Sols zugesetzt werden. Die Anforderungen an die Flüssigkeit bestehen lediglich darin, daß sie sich in dem Sol lösen und ihr Siedepunkt hinreichend über dem Siedepunkt des im Sol enthaltenen Lösungsmittels, vorzugsweise über 100 °C bei Normaldruck (10⁵ Pa) liegt. Das Gewichtsverhältnis Flüssigkeit : Metalloxid liegt vorzugsweise bei 0,01 : 0,3 : 1, wobei Über- oder Unterschreitungen möglich sind.

Restriktionen bezüglich der chemischen Struktur der Flüssigkeiten sind nicht erkennbar. Es sind problemlos Flüssigkeitsgemische als auch Flüssigkeiten natürlicher Herkunft (ätherische Öle, Pflanzenextrakte, Tiersekrete, Pheromone) verwendbar. Da der Herstellungsprozeß weitgehend im neutralen pH-Bereich bei moderaten Temperaturen (unter 50 °C) abläuft, sind auch hydrolyse- oder temperaturempfindliche Flüssigkeiten einsetzbar. Der Wassergehalt des Metalloxid-Sols sowie die Art des mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels kann entsprechend der Löslichkeit der einzukapselnden Flüssigkeit variiert werden, z.B. ist es für wasserunlösliche Flüssigkeiten und Öle günstig, ein wasserarmes oder weitgehend wasserfreies Metalloxid-Sol und aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Dioxan, Dimethylformamid, oder höhersiedende Alkohole wie Methoxypropanol, Ethylglykol zu verwenden, damit bei der Lösungsmittelentfernung das Wasser gleichzeitig oder vor dem organischen Lösungsmittel entfernt wird.

Die mit höhersiedenden Flüssigkeiten und Ölen beladenen Metalloxid-Sole können nun in verschiedener Weise in einen Feststoff umgewandelt werden:

(a) das Sol kann durch schonende Trocknung direkt in ein Metalloxid-Pulver mit eingekapselter Flüssigkeit umgewandelt werden. Diese Methode ist dann vorteilhaft, wenn sehr wasserarme Metalloxid-Sole eingesetzt werden und eine erhebliche Differenz der Siedepunkte (über 50 °C) zwischen Sol-Lösungsmittel und einzukapselnder Flüssigkeit besteht.

(b) das mit einzukapselnder Flüssigkeit beladene Sol wird durch Erwärmen oder pH-Änderung (Einstellung des sauren oder basischen Metalloxid-Sols auf den Neutralpunkt) in ein Gel umgewandelt. Das erstarrte Gel enthält die einzukapselnde Flüssigkeit in homogener Verteilung. Durch Entfernen des Lösungsmittels mit Hilfe üblicher Trocknungsverfahren erhält man trockene, rieselfähige Pulver, in denen die Flüssigkeit inkorporiert ist.

(c) das mit einzukapselnder Flüssigkeit beladene Metalloxid-Sol kann durch übliche Beschichtungsverfahren (z.B. Eintauchen, Begießen, Aufschleudern) ggf. unter Zusatz eines haftverbessernden Netzmittels auf einen beliebigen Schichtträger (z.B. Polymer- oder Metallfolie, Papier, textiles Gewebe oder Holz) aufgebracht und getrocknet werden. Man erhält transparente Metalloxidfilme, in denen die höhersiedende Flüssigkeit inkorporiert ist.

Der Nachweis der inkorporierten Flüssigkeit in den Metalloxidpulvern und -filmen kann durch thermische oder extraktive Freisetzung aus der Metalloxidmatrix und nachfolgende spektroskopische Identifikation erfolgen, vgl. Beispiele.

Wie derartige Untersuchungen zeigten, sind die Flüssigkeiten in der Metalloxidmatrix stabil eingeschlossen. Die Verflüchtigungsrate nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ist viel geringer als bei den an porösen Metalloxidschichten adsorbierten Flüssigkeiten, vgl. Bild 8.

Für zahlreiche Anwendungen ist es erforderlich, die Flüssigkeit aus der Metalloxidmatrix gezielt freizusetzen. Das ist auf thermischen oder extraktiven Wege möglich. Während bei Raumtemperatur die Verflüchtigung der eingekapselten Flüssigkeit sehr gering ist, steigt bei Temperaturerhöhung in Abhängigkeit vom Dampfdruck der Flüssigkeit die Freisetzungsrage, vgl. Bild 9. Dadurch kann man die Freisetzung der eingekapselten Flüssigkeit in die umgebende Gasphase steuern. Die Freisetzung der Flüssigkeit aus der Metalloxidmatrix in eine umgebende flüssige Phase kann neben der Wahl des Metalloxid-Sols (vgl. Bild 11) vorrangig durch den Einsatz von Penetrierungsmitteln erreicht werden, die vor, während oder nach der Herstellung des Metalloxid-Sols in Gewichtsanteile bis zu 100 % bezogen auf das Metalloxid zugesetzt werden. Die Penetrierungsmittel beschleunigen wie in Bild 12 gezeigt die Freisetzung der inkorporierten Flüssigkeit aus der Metalloxidmatrix, indem sie durch Herauslösen oder Quellung die Durchlässigkeit der Matrix erhöhen. Als besonders geeignete Penetrierungsmittel erwiesen sich niedermolekulare wasserlösli-

che Stoffe wie Saccharid-Derivate, Salze oder Amide organischer Säuren oder Ammoniumsalze sowie wasserlösliche polyanionische Verbindungen, wie die Salze der Polystyrensulfosäure, Polyacrylsäure oder Carboxymethylcellulose oder polykationische Verbindungen wie Polydimethyldiallylammoniumchlorid.

Zur Steuerung der Freisetzung kann auch eine zweite Flüssigkeit zugesetzt werden. In Abhängigkeit von der Löslichkeit des flüssigen Wirkstoffs in der zugesetzten Flüssigkeit und der umgebenden Lösungsphase kann eine verzögerte oder beschleunigte Freisetzung eintreten. Bild 13 zeigt z.B. den Fall, wo der Zusatz hoch-siedender Flüssigkeiten wie Dibutylphthalat oder Paraffinöl die Freisetzung des öllöslichen flüssigen Vitamin E verzögern.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß mit einer sehr einfachen Technologie praktische beliebige organische Flüssigkeiten, deren Siedepunkt hinreichend über dem Siedepunkt des im Sol enthaltenen Lösungsmittels liegt, und Öle effektiv verkapselt werden können. Die erfindungsgemäß hergestellten Pulver und Filme sind feste Produkte, in denen die organischen Flüssigkeiten und Öle bei Raumtemperatur langzeitstabil inkorporiert sind. Die Freisetzung der inkorporierten Flüssigkeiten und Öle kann thermisch oder durch den Zusatz von Penetrationsmittel gesteuert werden.

Anwendungen der erfindungsgemäß hergestellten Metalloxidpulver und Filme mit inkorporierten organischen Flüssigkeiten und Ölen ergeben sich z.B. zur Herstellung:

- fester oder dünn-schichtiger Darreichungsformen in der Pharmazie bei Verwendung flüssiger oder ölig-er Wirkstoffe und Vitamine auf natürlicher oder synthetischer Grundlage. Spezielle Anwendungsformen dünn-schichtiger Darreichungsformen sind hierbei transdermale Systeme mit flüssigen oder öli- gen Wirkstoffen (z.B. Nitroglycerin). Durch den Zusatz spezieller Penetrationsmittel (Harnstoff, Öle wie Glycerinether) kann der Transport des Wirkstoffs durch die Haut gefördert werden.
- fester oder dünn-schichtiger Darreichungsformen in der Kosmetik und Körperpflege bei Verwendung flüssiger oder öli- ger Riechstoffe und Hautpflegemittel auf natürlicher und synthetischer Grundlage
- fester oder dünn-schichtiger Darreichungsformen für desinfizierende Zwecke (z.B. Schädlingsbekämpfung, Pflanzenschutz) bei Verwendung flüssiger oder öli- ger Pheromone, Bakterizide oder Pestizide auf natürlicher oder synthetischer Grundlage.
- von verkapselten Duftstoffen und Lockstoffen.

Aus der Fülle der Herstellungsvarianten sind einige in den folgenden Beispielen näher beschrieben.

30 Beispiel 2.1:

Herstellung der Metalloxid-Sole

(A) SiO_2 -Sol

50 ml Tetraethoxysilan, 200 ml Ethanol (Ethylglykol, Dioxan) und 100 ml 0,01 N Salzsäure (oder 5 % Ammoniak) werden 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt.

(B) Sol aus $\text{SiO}_2/\text{MeSiO}_x$

35 ml Tetraethoxysilan, 15 ml Trimethoxymethylsilan werden in 200 ml Ethanol und 100 ml 0,01 N Salzsäure 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt.

(C) Sol aus $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$

Zu 45 ml Tetraethoxysilan, 5 ml Tetraisopropylorthotitanat in 200 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur langsam 10 ml 0,1 N Salzsäure zugetropft und 20 Std. gerührt.

(D) Sol aus $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$

In 45 ml Tetraethoxysilan und 200 ml Ethanol werden unter Erwärmen 5 g Aluminiumtriisopropylat gelöst. Anschließend werden bei Raumtemperatur unter Rühren 10 ml 0,1 Salzsäure langsam zugetropft. Die klare Lösung beginnt nach ca. 3 Std. langsam zu gelieren. Sie wird dann unmittelbar weiterbearbeitet.

Beispiel 2.2:**Verkapselung der Riechstoffe Limonen, Ionon, Farnesol sowie der Hochsieder Dibutylphthalat und Paraffinöl**

Jeweils 1 g der Flüssigkeit werden in 50 ml sauer hydrolysiertem SiO_2 -Sol A (in Wasser/Ethylglykol) gelöst und durch leichtes Erwärmen und Zutropfen von 5%igem Ammoniak geliert. Das erstarrte Gel wird anschließend 20 Std. an der Luft getrocknet und ergibt helle, glasartige Pulver.

Ein Vergleich der Freisetzung von 1g Limonen, adsorbiert an 5 g Kieselgur/Fluka bzw. 5 g Al_2O_3 -Pulver/Laborchemie Apolda, ist mit erfindungsgemäß inkorporiertem Limonen (SiO_2 -Gel) in Bild 8 zu sehen.

Die Freisetzung von erfindungsgemäß inkorporiertem alpha-Ionon aus der SiO_2 -Matrix bei 20, 50 und 80 °C innerhalb von 130 min. ist in Bild 9 aufgeführt. Die Freisetzung der oben aufgeführten organischen Flüssigkeiten und Öle beim Erwärmen auf 50 °C ist in Bild 10 zu sehen.

Beispiel 2.3:**Metalloxid-Filme mit inkorporierter flüssiger Wirkstoff-Base Clomipramin**

Es wird eine Stammlösung aus 1g Clomipramin und 10 ml Ethylglykol hergestellt ("Stammlösung"). 10 ml Metalloxid-Sol und 1 ml Stammlösung werden ggf. unter Zusatz eines Steuerstoffs gelöst und die klare Lösung auf Filmunterlage (140 μm Acetylcellulose) aufgetragen. Nach Trocknen an der Luft erhält man klare Filmschichten.

Die Freisetzung des Clomipramins aus der Metalloxidmatrix wurde in folgender Weise bestimmt: 1x3 cm² beschichtete Folie wurden in einer Küvette mit 3 ml Phosphatpuffer pH: 6.8 behandelt und die Konzentrationen des freigesetzten Wirkstoffs Clomipramin in Abhängigkeit von der Zeit spektralphotometrisch (im Maximum bei 285 nm) bestimmt.

Tabell 2.1: Rezepturen**(a) Unterschiedliche Metalloxid-Sole (vgl. Bild 11)**

| | | |
|----|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 5 | | |
| 10 | SiO_2/EtOH : | 1 ml Stammlösung + 10 ml Sol A in Ethanol |
| | SiO_2/EtGl : | 1 ml Stammlösung + 10 ml Sol A in Ethylglykol |
| | $\text{SiO}_2/\text{MeSiOMe}_3$: | 1 ml Stammlösung + 10 ml Sol B |
| 15 | $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$: | 1 ml Stammlösung + 10 ml Sol C |
| | $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$: | 1 ml Stammlösung + 10 ml Sol D |

(b) Zusatz unterschiedlicher Penetrierungsmittel (vgl. Bild 12)

| | | |
|----|------------------|-------------------------------------------|
| 25 | SiO_2 : | 1 ml Stammlösung + 10 ml Sol A in Ethanol |
| | Harnstoff: | wie oben, + 0,1 g Harnstoff |
| | PAA: | + 1 ml 5% Na-polyacrylat 20000/Fluka |
| 30 | PSS: | + 2 ml 2% Na-styrensulfonat 70000/Aldrich |
| | Sorbit: | + 1 ml 10 % Sorbit |
| | Ammonsulfat: | + 1 ml 10 % Ammoniumsulfat |

Beispiel 2.4:**Metalloxid-Überzüge mit inkorporierten Vitamin E (Tocopherol)**

Es wird eine Stammlösung aus 1 g des öligen Vitamin E und 10 ml Ethylglykol hergestellt ("Stammlösung"). 10 ml Metalloxid-Sol und 1 ml Stammlösung werden ggf. unter Zusatz eines Steuerstoffs gelöst und die klare Lösung auf Glanzkarton aufgetragen. Nach Trocknen an der Luft erhält man farblose, wischfeste Überzüge.

Die Freisetzung des öligen Vitamin E aus der Metalloxidmatrix wurde in folgender Weise bestimmt: 1x3 cm² des beschichteten Kartons wurden in einer Küvette mit 3 ml 30 % n-Propanol in Wasser behandelt und die Konzentrationen des freigesetzten Vitamin E in Abhängigkeit von der Zeit spektralphotometrisch (im Maximum bei 292 nm) bestimmt, vgl. Bild 13.

Tabelle 2.2

| Rezepturen | | |
|--------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| SiO ₂ : | 1 ml Stammlösung + 1 ml Sol 1A in 90 % Ethanol | |
| PDMDAAC: | wie oben, | + 1 ml 4 % Polydimethyldiallylammoniumchlorid in Wasser |
| Na-ascorbat: | | + 1 ml 10 % Natrium-ascorbat in Wasser |
| DBPh | | + 0,1 g Dibutylphthalat |
| Paraffinoel: | | + 0,1 g Paraffinöl AB |

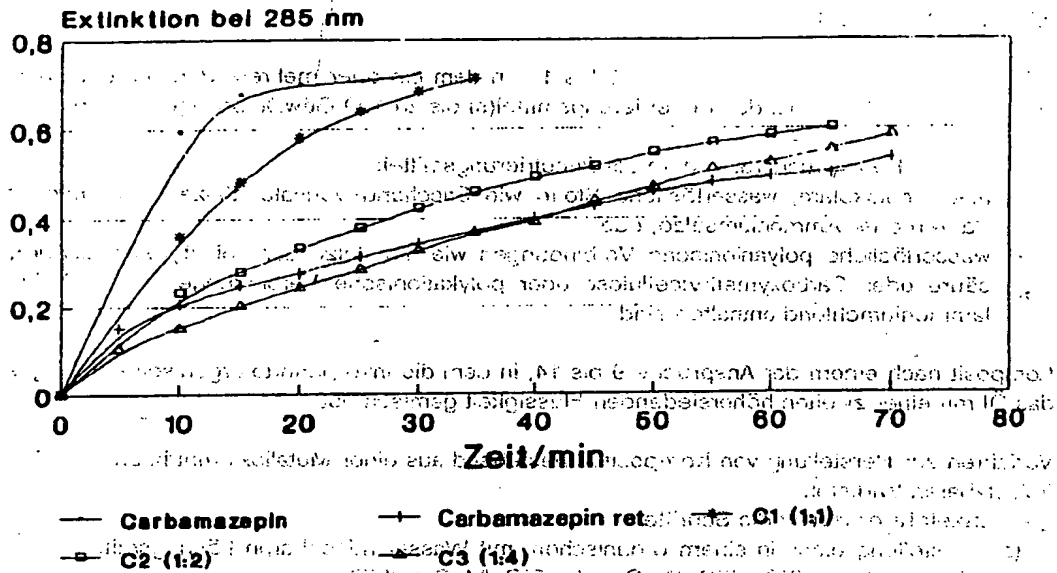
Die Freisetzungskurven sind in Bild 13 zu sehen.

Patentansprüche

- Komposit bestehend aus einem festen Matrixmaterial und mindestens einer in die Matrix inkorporierten Komponente, wobei das Matrixmaterial durch eine Metalloxidmatrix gebildet wird, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Komponente homogen und molekular-dispers in der Matrix inkorporiert ist.
- Komposit nach Anspruch 1, bei dem die inkorporierte Komponente aus einem freisetzbaren Wirkstoff und das Matrixmaterial aus SiO₂ besteht, welches anteilig durch Al₂O₃ oder MgO ersetzt sein kann, wobei das Komposit als volumenförmiges Material, insbesondere partikel-, granulat- oder tablettenförmig gebildet ist.
- Komposit nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Gewichtsverhältnis Wirkstoff : Matrix im Bereich 0.05:1 bis 1:1 liegt.
- Komposit nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** ferner mindestens ein Steuerstoff in die Metalloxidmatrix inkorporiert ist.
- Komposit nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Gewichtsverhältnis Steuerstoff : Matrix im Bereich 0.05:1 bis 1:1 liegt.
- Komposit nach Anspruch 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Steuerstoff:
 - niedermolekulare, wasserlösliche Stoffe wie Saccharid-Derivate, Salze oder Amide organischer Säuren oder Ammoniumsalze,
 - wasserlösliche polyanionische Verbindungen wie Na-Polystyrensulfonat, Salze der Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Dextransulfat oder polykationische Verbindungen wie Polydimethyldiallylammoniumchlorid,
 - mikroporöse Füllstoffe wie feste oder dispergierte Aerosile, oder
 - hochsiedende Flüssigkeiten wie Phthalsäureester, Glycerinether oder Paraffinöl enthalten sind.
- Komposit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der mindestens eine Wirkstoff durch flüssige oder feste Substanzen pflanzlichen oder organischen Ursprungs gebildet wird, welche in lebenden Organismen eine biologische Wirkung hervorrufen.
- Komposit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Wirkstoff pharmazeutische Wirkstoffe, insbesondere einer der Wirkstoffe Alprazolam, Carbamazepin, Clomipramin, Clonidin, Detajmumbitartrat, Diclofenac, Diazepam, Glibenclamid, Medazepam, Metoclopramid, Nifedipin, Pentoxifyllin, Prazosin, Talinolol, Trimipramin, Verapamil oder Vitamin K₃, enthalten sind.
- Komposit nach Anspruch 1, durch das Metalloxidpulver oder -filme gebildet werden, die mindestens eine inkorporierte organische Flüssigkeit und/oder ein Öl enthalten.
- Komposit nach Anspruch 9, das als Metalloxid SiO₂, Al₂O₃, TiO₂ oder deren Gemische enthält.

11. Komposit nach Anspruch 9 oder 10, bei dem die organischen Flüssigkeiten und/oder Öle bei Temperaturen höher als 100 °C (bei Normaldruck von 10⁵ Pa) siedeln.
12. Komposit nach einem der Ansprüche 9 bis 11, in dem das Gewichtsverhältnis Flüssigkeit: Metalloxid 0.01 bis 0.3:1 beträgt.
13. Komposit nach einem der Ansprüche 9 bis 11, in dem ein oder mehrere Penetrierungsmittel enthalten sind, wobei der Anteil der/des Penetrierungsmittel(s) bis zu 100 Gew.% bezogen auf Metalloxid beträgt.
14. Komposit nach Anspruch 13, in dem als Penetrierungsmittel:
 - niedermolekulare, wasserlösliche Stoffe wie Saccharid-Derivate, Salze oder Amide organischer Säuren oder Ammoniumsalze, oder
 - wasserlösliche polyanionische Verbindungen wie die Salze der Polystyrensulfosäure, Polyacrylsäure oder Carboxymethylcellulose oder polykationische Verbindungen wie Polydimethyldiallylammoniumchlorid enthalten sind.
15. Komposit nach einem der Ansprüche 9 bis 14, in dem die inkorporierte organische Flüssigkeit und/oder das Öl mit einer zweiten höhersiedenden Flüssigkeit gemischt ist.
16. Verfahren zur Herstellung von Kompositen bestehend aus einer Metalloxidmatrix und mindestens einem freisetzbaren Wirkstoff,
gekennzeichnet durch die Schritte:
 - (a) Herstellung eines in einem organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel gelösten Metalloxid-Sols, welches SiO₂, SiO₂/Al₂O₃ oder SiO₂/MgO enthält,
 - (b) Lösung des Wirkstoffes in dem Metalloxid-Sol, und
 - (c) Gelieren durch Temperaturerhöhung oder pH-Änderung und/oder Entfernung des Lösungsmittels, wobei ein volumenförmiges Kompositmaterial gebildet wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Herstellung des gelösten Metalloxid-Sols durch Hydrolyse eines Tetraalkoxysilans erfolgt, dem zur Modifizierung Anteile Metallalkoxyde zugesetzt werden können.
18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Lösung aus Wirkstoff und Metalloxid-Sol mindestens ein Steuerstoff zugesetzt wird, der die Wirkstoff-Freisetzung beeinflusst.
19. Verfahren zur Herstellung des Komposits nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 15, bei denen die organische Flüssigkeit oder ein Öl, ggf. in Gegenwart eines Penetrierungsmittels oder im Gemisch mit einer zweiten höhersiedenden Flüssigkeit, in einem wäbrig-organischen Metalloxid-Sol gelöst und anschließend das Lösungsmittel entweder unmittelbar aus dem Sol oder nach erfolgter Gelbildung aus dem Gel entfernt wird.
20. Verfahren zur Herstellung des Komposits nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 15, bei denen die organische Flüssigkeit oder ein Öl, ggf. in Gegenwart eines Penetrierungsmittels oder im Gemisch mit einer zweiten höhersiedenden Flüssigkeit, in einem wäbrig-organischen Metalloxid-Sol gelöst und anschließend mit der Lösung ein Schichtträger beschichtet wird.
21. Verwendung der Komposite nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, wie z. B. von Pulver, Dragees, Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Suspensionen, halbfesten Formen oder zur Herstellung von Arzneimitteln, die insbesondere Alprazolam, Carbamazepin, Clomipramin, Clonidin, Detajmumbitartrat, Diclofenac, Diazepam, Glibenclamid, Medazepam, Metoclopramid, Nifedipin, Pentoxifyllin, Prazosin, Talinolol, Trimipramin, Verapamil oder Vitamin K₃ enthalten.
22. Verwendung des Komposits nach einem der Ansprüche 9 bis 15 zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, Kosmetika, Mitteln zur Körperpflege, bakteriostatischen und bakteriziden Mitteln, Insektiziden und Pestiziden und / oder zur Herstellung transdermaler Systeme.

Carbamazepin-Freisetzung (aus Granulaten, bez. auf 200 mg Carbam.)

Bild 1: Einfluß des Wirkstoff:SiO₂-Verh.

Carbamazepin-Freisetzung (aus Granulaten, bez. auf 200 mg Carbam.)

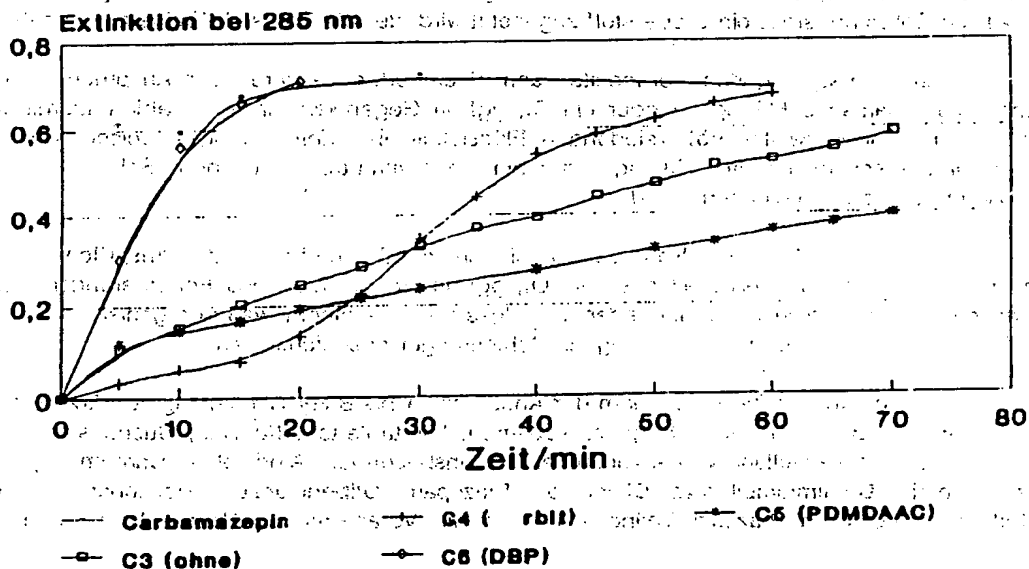


Bild 2: Einfluß von Zusätzen

Nifedipin-Freisetzung (Granulate, bez. auf 40 mg Nif.)

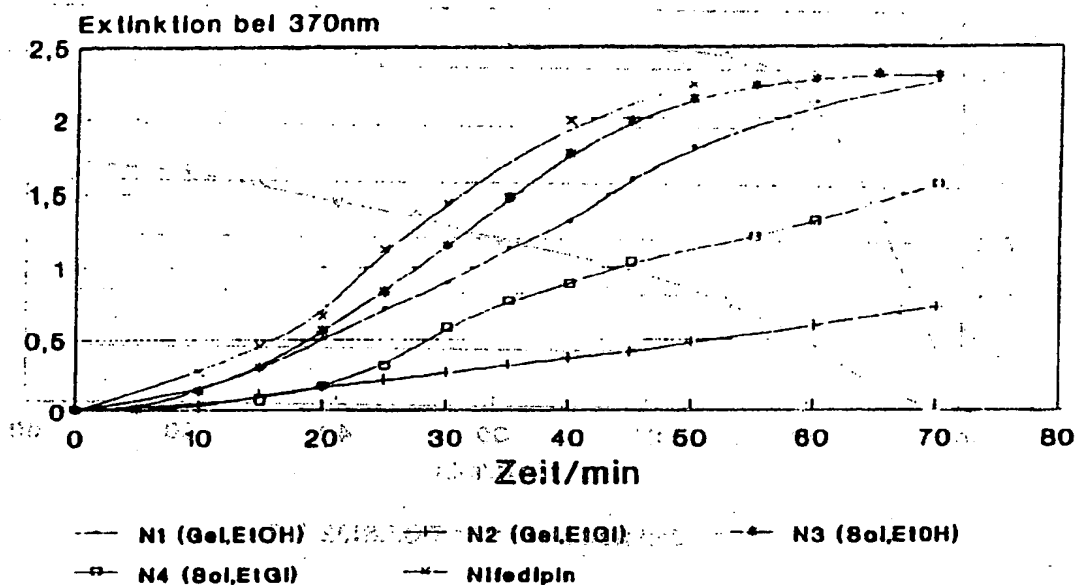


Bild 3: Unterschiede Sol-Gel-Varianten

Nifedipin-Freisetzung (Granulate, bez. auf 40 mg Nif.)

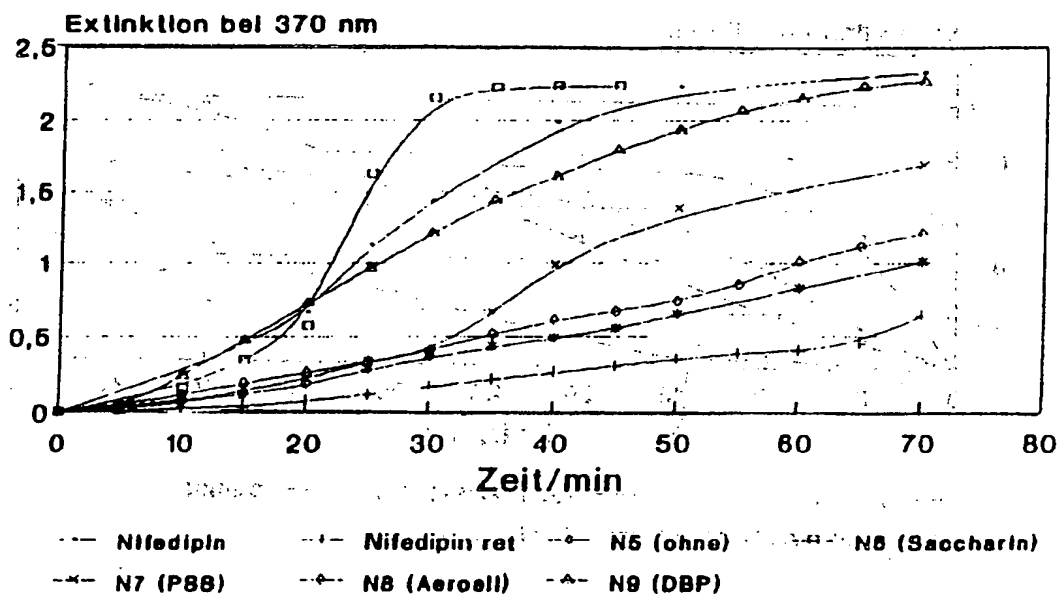
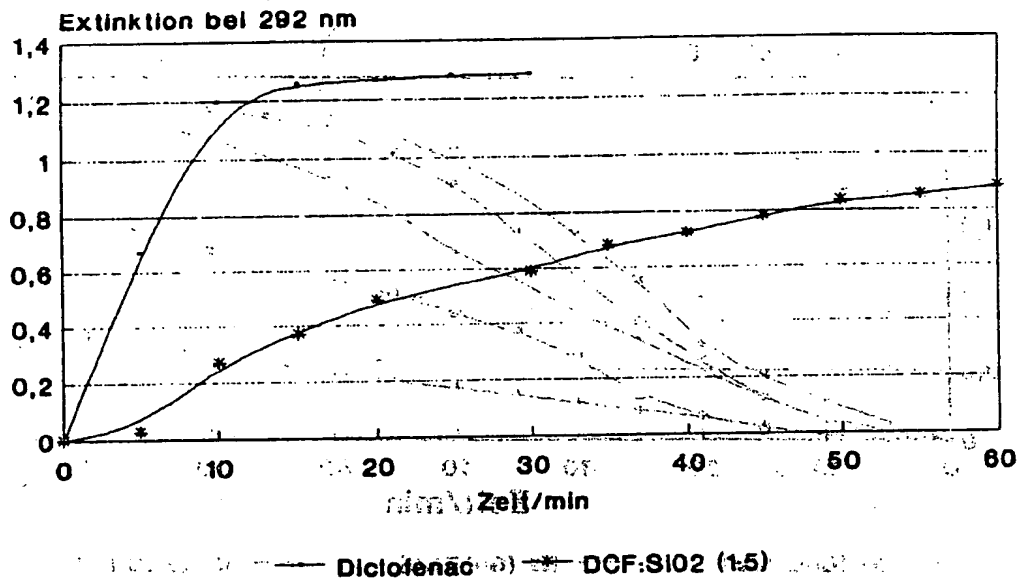
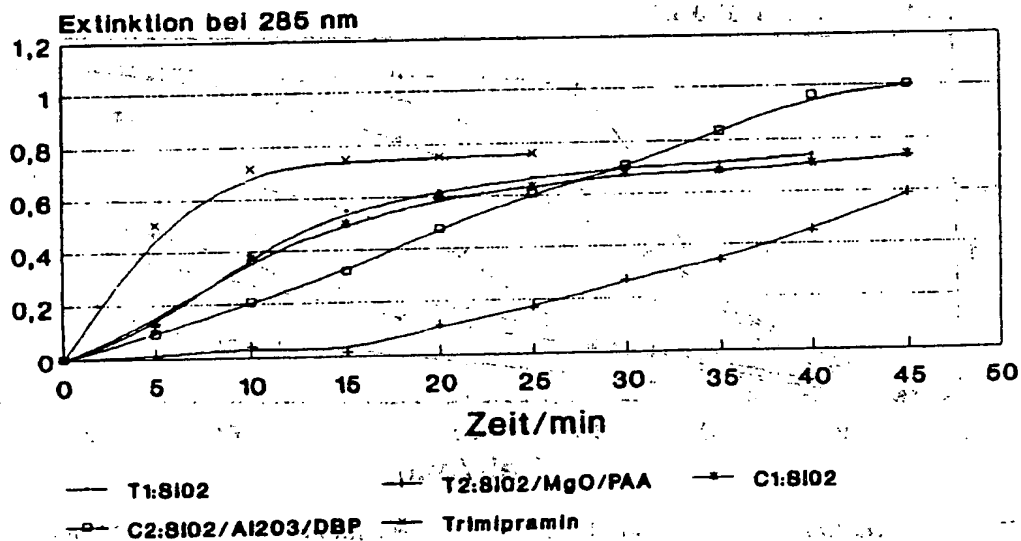


Bild 4: Einfluß von Zusätzen

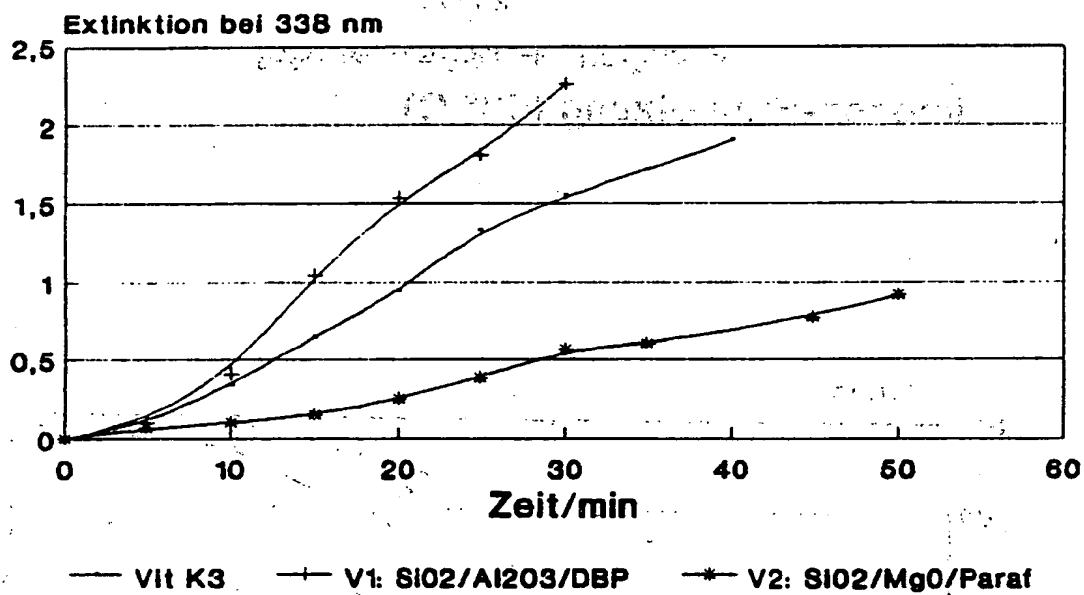
Diclofenac-Freisetzung (Wirkstoffanteil 50 mg)

Bild 5: Einfluß der SiO₂-Verkapselung

Freisetzung von Wirkstoff-Basen (Wirkstoffanteil 30 mg)

Bild 6: M talloxid-V rkapselungen
von Clomipramin (Cl) und Trimipramin (T)

Vitamin K3-Freisetzung (Granulate, bez. auf 40 mg K3)



**Bild 7: Freisetzung von Vitamin K3
in 50% n-Propanol**

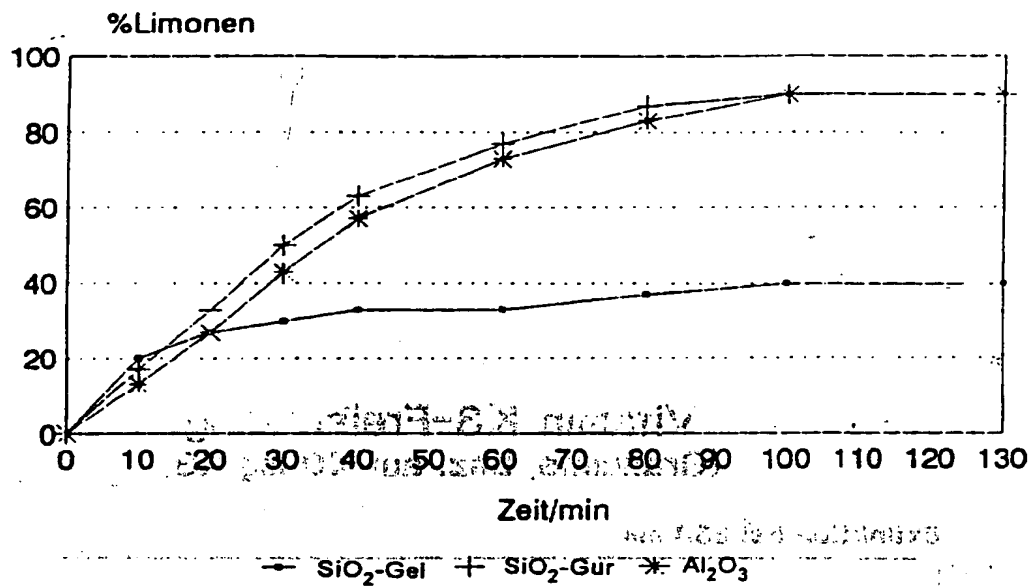


Bild 8: Limonen-Freisetzung (50° C)

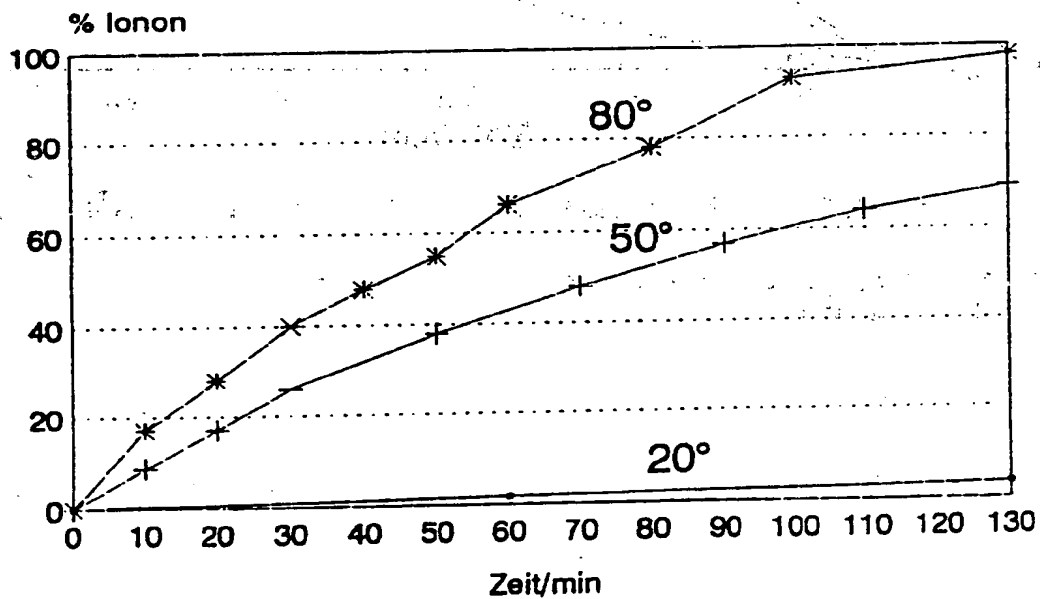


Bild 9: alpha-Ionon-Freisetzung

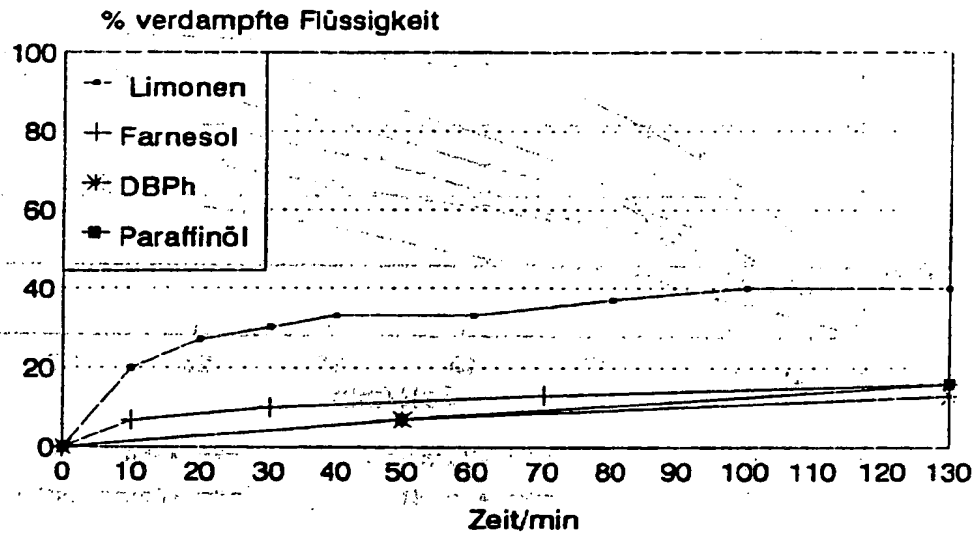
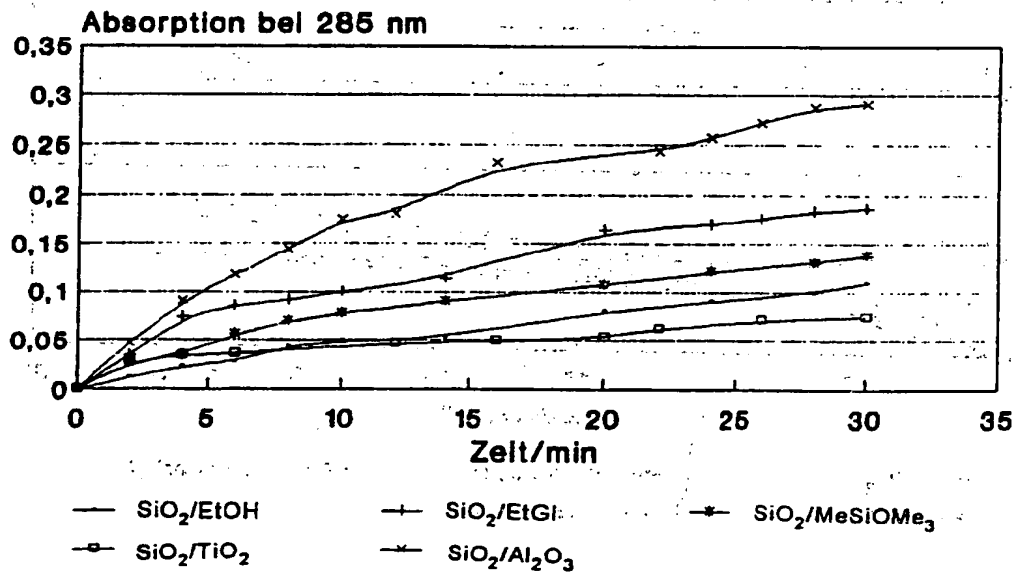
Bild 10: Thermische Freisetzung aus SiO_2 -Gelen (50°C)

Bild 11: Wirkstoff-Freisetzung aus Clomipramin-Filmen mit unterschiedlichen Metalloxiden

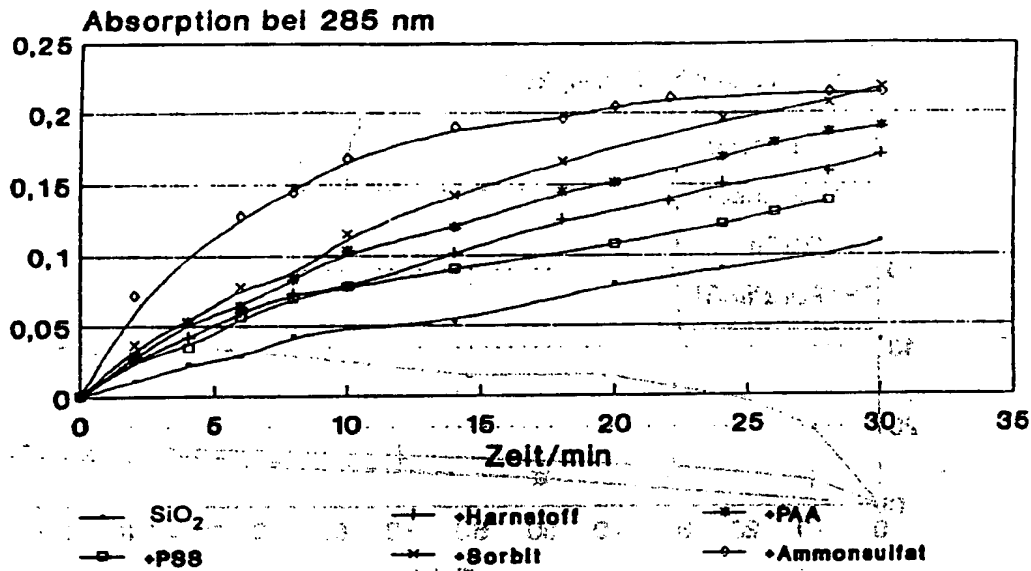


Bild 12: Wirkstoff-Freisetzung aus Clomipramin-Filmen mit unterschiedlichen Penetrierungsmitteln

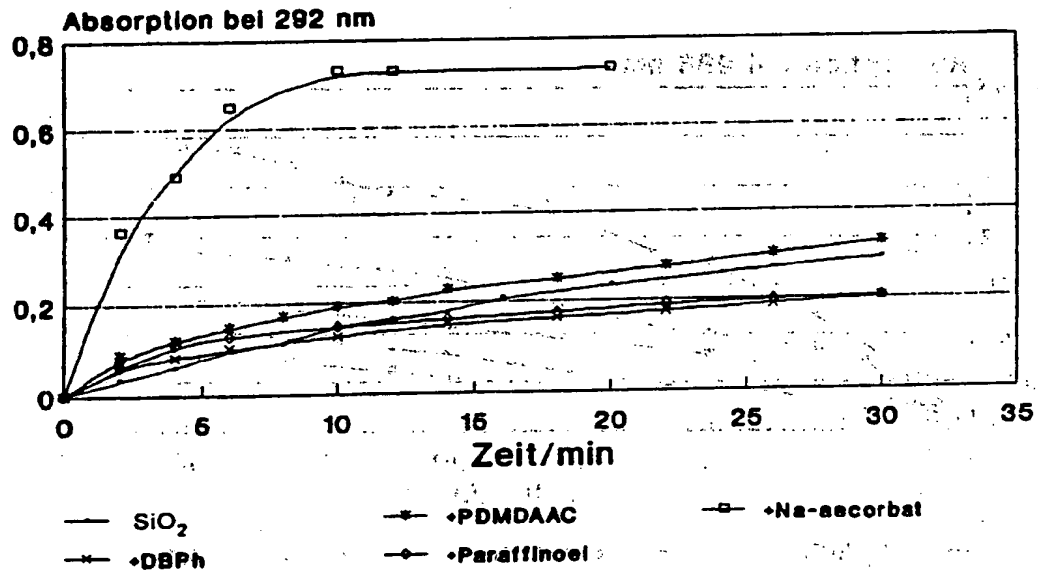


Bild 13: Wirkstoff-Freisetzung aus Vitamin E-Filmen mit unterschiedlichen Penetrierungsmitteln bzw. zweiter zugesetzter Flüssigkeit

1. 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399

1. The 1942-43 season was a very dry one (see page 10 of report).

0000-0000-0000-0000
 0000-0000-0000-0000
 0000-0000-0000-0000
 0000-0000-0000-0000
 0000-0000-0000-0000
 0000-0000-0000-0000

[illegible]

the 1990s, the number of people in the world who are under 15 years of age is expected to increase from 1.1 billion to 1.5 billion. The number of people aged 65 and over is expected to increase from 200 million to 400 million. The number of people aged 15 and over is expected to increase from 3.5 billion to 4.5 billion. The number of people aged 15 and over is expected to increase from 3.5 billion to 4.5 billion. The number of people aged 15 and over is expected to increase from 3.5 billion to 4.5 billion.

1. 1990年12月1日以前，在北京市区范围内，凡从事过本职业的人员，均可申报。

1. 2000年1月1日起，凡在我国境内销售货物的单位和个人，均应按销售额的一定比例缴纳增值税。

1. 1990年12月15日，在“九七”香港回归前，香港各界人士纷纷发表文章，就香港前途问题提出自己的看法。

1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 26

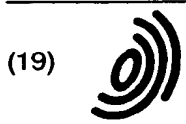
The following table shows the results of the regression analysis for the dependent variable "Number of children in the household" (N = 1,000). The independent variables are "Age of the head of household" and "Gender of the head of household". The table includes the coefficient estimates, standard errors, t-statistics, and p-values for each variable.

| Variable | Coefficient | Standard Error | t-statistic | p-value |
|--------------------------------------------------------|-------------|----------------|-------------|---------|
| Age of the head of household | 0.001 | 0.001 | 1.2 | 0.23 |
| Gender of the head of household (Male = 1, Female = 0) | -0.05 | 0.02 | -2.5 | 0.01 |
| Constant | 1.5 | 0.1 | 15.0 | <0.001 |

The results indicate that the age of the head of household has a small, positive effect on the number of children in the household, while the gender of the head of household has a small, negative effect. The constant term is significantly positive, indicating that the average number of children in the household is approximately 1.5.

[illegible][illegible]

1. The first step in the process is to identify the problem. This involves gathering information about the situation and understanding the needs of the stakeholders involved.



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 680 753 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
28.08.1996 Patentblatt 1996/35

(43) Veröffentlichungstag A2:
08.11.1995 Patentblatt 1995/45

(21) Anmeldenummer: 95106926.9

(22) Anmeldetag: 08.05.1995

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/26**, A61K 47/02,
A61K 9/14, A61K 9/16,
A61K 9/20, A01N 25/26,
A01N 25/34

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE ES FR GB IT

(30) Priorität: 06.05.1994 DE 4416003
06.05.1994 DE 4416001

(71) Anmelder: Feinchemie GmbH Sebnitz
D-01855 Sebnitz (DE)

(72) Erfinder:
• Böttcher, Horst, Prof.Dr.rer.nat.habil.Dipl.Chem.
D-01196 Dresden (DE)

• Kallies, Karl-Heinz, Oberingenieur
D-01855 Sebnitz (DE)
• Marx, Jörg, Dr.rer.nat.Dipl.Chem.
D-06844 Dessau (DE)

(74) Vertreter: Hertz, Oliver et al
v. Bezold & Partner,
Brienner Strasse 52
80333 München (DE)

(54) Metalloxidkomposit mit steuerbarer Wirkstoffabgabe

(57) Die Erfindung betrifft Komposite bestehend aus einer Metalloxidmatrix und mindestens einer darin aufgenommenen homogen, molekular-dispers und nicht-kristallin verteilten Komponente, Verfahren zu deren Herstellung sowie Verwendungsmöglichkeiten der Komposite.

Die inkorporierte Komponente kann durch einen Wirkstoff und gegebenenfalls einen oder mehrere Steuerstoffe gebildet werden.

Als Wirkstoffe finden flüssige oder feste Substanzen pflanzlichen oder organischen Ursprungs, die in lebenden Organismen eine biologische Wirkung hervorrufen, Verwendung.

Die Einbringung der Wirkstoffe in die Siliciumdioxid-Matrix erfolgt durch Sol-Gel-Technik.

Als Steuerstoffe dienen niedermolekulare wasserlösliche Stoffe, polyionische Verbindungen, mikroporöse Füllstoffe sowie hochsiedende Lösungsmittel.

Die Freisetzung von organischen Flüssigkeiten oder Ölen aus der Matrix kann entweder durch Penetrationsmittel oder durch gezielte Temperaturerhöhung gesteuert werden.

Die erfindungsgemäßen Komposite finden Verwendung für die Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, Kosmetika, Mitteln zur Körperpflege, bakteriostatischen und bakteriziden Mitteln, Insektiziden und Pestiziden.

EP 0 680 753 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 10 6926

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
| X | FR-A-2 360 345 (UNITED KINGDOM ATOMIC ENERGY AUTHORITY) * das ganze Dokument * | 1-8,10, 13,14, 16-19, 21,22 | A61K9/26 A61K47/02 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/20 A01N25/26 A01N25/34 |
| X | FR-A-2 364 686 (MERCK PATENT GMBH) * Anspruch 8 * | 1,2 | |
| D | & DE-A-26 42 032 | | |
| A | WO-A-90/03776 (ZETACHRON, INC.) * Seite 1, Zeile 34 - Seite 2, Zeile 5; Beispiel 6 * | 1 | |
| P.D. X | DE-A-43 08 146 (KARL-HEINZ KALLIES) * das ganze Dokument * | 1-10,13, 14, 16-19, 21,22 | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) A61K A01N |
| Recherchenort BERLIN | | Abschlußdatum der Recherche 28.Juni 1996 | Prüfer Alvarez Alvarez, C |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |

EPO FORM 150 01.82 (P0103)